食欲と内在性有機化合物

大 村 裕*

Endogenous Organic Chemical Substances and Food Intake Regulation.

Yutaka OOMURA*

The regulation of food intake is conducted by the feeding and satiety centers in the hypothalamus, part of the brain. Blood born materials such as glucose, insulin, free fatty acids, and glucagon, which are related to metabolism, are known to be involved in the induction of hunger or satiety. Behavior and electrophysiological experiments have shown that these and other humoral factors act as hunger and satiety signals, through the chemosensitive neurons located in the two centers. To identify other blood factors that might affect body weight by controlling feeding, blood from rats in various stages of food deprivation was analyzed for its constituents. Two short chain sugar acids, 3,4-dihydroxybutanoic acid (2-deoxytetronic acid, 2-DTA) and 2,4,5-trihydroxypentanoic acid (3-deoxypentonic acid, 3-DPA), were isolated by a gas chromatograph-mass spectrometer-computer system. Their effects on rat feeding behavior and on neuron activity were investigated. Injections of 2-DTA into the rat third cerebral ventricle suppressed food intake. The same amounts of 3-DPA elicited feeding. The activity of chemosensitive neurons was suppressed by 2-DTA in the feeding center and facilitated in the satiety center. The effect of 3-DPA was just opposite on the neurons in these two centers. High correlation between modulation of feeding behavior and changes in chemosensitive neuron activity suggested that 2-DTA may act as an endogenous satiety substance and 3-DPA as a hunger substance. The effect of 3-hydroxybutyric acid and other related substances were also verified and discussed.

1. いとぐち

食欲の調節-食欲は脳の活動である。脳でも一番大きく関与している部位は視床下部である。視床下部を考えると、ハードウェアとしての部分つまり神経回路と、それを動かすソフトウェアとしての体液性の化学物質の2要素が必要となる。視床下部には摂食中枢と満腹中枢があり、相互にブレーキを掛け合っているような仕組みである。体液性の化学物質は大きく分けて2種類で、一つは摂食中枢を刺激してその活動を高めると同時に満腹中枢に作用してその活動を抑制する。他はその逆である。前者は食欲高進につながる空腹物質であり、後者は食欲

抑制に働く満腹物質である。重症の病人は食欲不振に悩むが、空腹物質によって食欲を出させることがいかに患者を勇気付けることになるか、この気持ちの高揚は視床下部-内分泌系をより活性化し症状の改善をもたらし、それはまた再びこの系に作用するという正のフィードバックとして働くことになる。また肥満患者の食欲を抑制することは高血圧の低下、内分泌系の改善、血中コレステロール、糖、遊離脂肪酸、電解質などの改善につながる。このことから心筋梗塞、糖尿病、腎臓病などの成人病の予防に発展することになる。つまり内在性の食欲調節物質の探索、これが人類の幸福に寄与することになる。言葉をかえると有機合成と神経生理の学際的共同研究、これが一番大切なことである。

2. 満腹中枢と摂食中枢

満腹中枢の発見は第2次大戦の初期で臨床での小さな

* 九州大学医学部生理学教室 ()

* Kyushu University, Faculty of Medicine ()

観察からである。リュウマチ患者に金療法をしていた場合広々にして肥満が起ってくる。下に示すように金といってもグルコースに硫黄-金のついたものである。この患者の脳の組織的検索から、視床下部腹内側核 (Ventromedial nucleus of hypothalamus (VMH)) のニューロンが破壊されていることが見出された。シカゴのノースウエス

タン大学の神経解剖学者ランソンがそれに目をつけて、ラット、ネコなどで実際に針状の電極を脳の上から深部にある VMH に刺入して、電極に直流通電して VMH だけを局限して破壊し、過食による肥満を証明した。破壊後5週間で体重が1.8倍にも増加している(対照はわずか1.1倍)。ついで破壊の代りに、電極を通して60 Hz のパルスで VMH を刺激してみると、餌を摂っている最中でも摂食行動を停止することを確かめた。

摂食中枢の発見も偶然である。戦後エール大学の神経生理学教室のフルトンのもとにインドから留学していたアナンドとアメリカ人のプロベックが VMH 破壊実験を追試していたとき、全然餌を摂らず放置しておけば餓死する動物が出てきた。VMH の直径は約1mmで、そこを破壊することはそう容易ではないが調べてみると VMH は健常でそれから1.5mm外側のやはり直径1mmの外側野(lateral hypothalamic area(LHA))が破壊を受けていた。これが摂食中枢で満腹中枢の発見から10年目(1952年)であった。LHA は電気的に刺激すると満腹の動物でも餌を求めて食べる。餌を普段あるところではなく、つい立の後ろに隠しておいてもわざわざそこまで行って食べるという合目的な行動をする。これは大脳皮質の前頭前野にある連合野と LHA が直接接続しているから前頭前野でうまく判断してできる行動である。このように満腹中枢と摂食中枢はシーソーゲームのように相反的に活動している。

こうして摂食調節は2中枢の相反的活動が基本的なものとであるという考えが大勢を占めてきていた。1960年後半から1970年前半になり、スウェーデンの神経解剖学者達がノルアドレナリン系、ドーパミン系、セロトニン系などのニューロンの細胞体およびそれから出て行く神経線維系を組織学的にうまく見出すホルマリン蒸気法(切片をホルマリン蒸気で処置した後蛍光顕微鏡でみる)を新しく開発した。両中枢には内側前脳束および室周線維束という線維群がそれぞれ通過しており、上位中枢と

下位神経機構とを連絡している。この方法で観察すると2線維系には上記の系が含まれている。したがって例えば LHA 破壊で当然内側前脳束も破壊される。破壊の効果は中枢自身の機能喪失というよりノルアドレナリン系、ドーパミン系、セロトニン系などの破壊効果であろうという考えが強くなってきた。ところが1970年後半からニューロンの細胞体だけを破壊し通過線維は無傷のままというカイニン酸法が開発された。グルタミン酸はニューロン細胞体に非特異的に作用する。一般的には興奮作

L-グルタミン酸

カイニン酸

イボテン酸

用であるが5員環をもつカイニン酸はグルタミン酸のアゴニストと考えられている。カイニン酸より毒性や副作用の少ないイボテン酸も用いられている。1980年前半にカイニン酸を微量 LHA に注入しても古典的な全体破壊の場合と同様の症状を呈することがシカゴ大学のグロスマンらによって証明され、再び2中枢のニューロン群が摂食調節の基本であることが明らかになった。我々もイボテン酸をラットの VMH に微量注入すると、過食と肥満が発生することを証明できた。

3. 化学感受性ニューロン

満腹および摂食中枢の人工的電氣的刺激に代わりうる脳内での自然の刺激は何であろうか。これが本題の内在性化学物質で、いわゆる血中にある満腹あるいは空腹物質である。両中枢内のどのようなニューロンがこれら化学物質に反応するのであろうか。

3.1. 満腹中枢内のブドウ糖受容ニューロン VMH はラット、ネコ、アカゲザルなどでは直径1mmでその内に約2万個のニューロンが存在する。そのうち約1/4がブドウ糖によって活動が上昇するブドウ糖受容ニューロンである。微量のブドウ糖溶液(0.1M NaCl 液に0.4M)を多連微小電極法でニューロンに投与すると活動上昇するもので同濃度のショ糖液、果糖液などでは影響

しない。通常活動上昇をきたすブドウ糖濃度は 10^{-13} mol でニューロン周囲での濃度は約 2 mM である。受容器があるという根拠は (1) α -メチルブドウ糖および β -メチルブドウ糖に対して、ブドウ糖と同様に量-反応的に反応するが、 β 型がより低濃度で有効、(2) フロリジンは大分子のプロレチンに β -ブドウ糖が結合している。これはブドウ糖受容器と結合するが細胞内には入らないと考えられる。事実ブドウ糖と同様の作用をもっている。(3) ブドウ糖受容ニューロンの受容器は特殊な蛋白構造をもつと考えられる。したがって特異的な抗体が得られるはずである。ラット VMH のホモジネートから得た抗体は、共通のラット脳や血清に対する抗体も含むのでそれらを吸収した後でも、VMH ホモジネートと特殊な沈降線を作成する。この抗体を多連微小電極法で VMH ニューロンに投与すると、ブドウ糖ニューロンだけが特異的に反応して障害を受ける。ブドウ糖受容ニューロンがブドウ糖によって活動上昇を起こす原因は、ブドウ糖が受容器につくとニューロン膜の K イオンの通過する K チャンネルが閉じるため K イオンの通過が不充分となるためである。すなわち膜の電気的抵抗増大 → 細胞が脱分極を起こす → 活動電位が発生するという順序である。K チャンネルの閉じることは、セロトニンがセロトニン受容器に結合した場合に起こる現象と同じである。この場合は膜のアデニル酸シクラーゼが活性化して細胞内のサイクリック AMP 濃度が上昇する → 蛋白キナーゼ A を活性化する → この酵素が K チャンネル蛋白をリン酸化し形を変化させる → チャンネルが閉じる¹⁾。ブドウ糖の場合も同様の課程が起こるかどうかが、現在実験中である。

3.2 摂食中枢内のブドウ糖感受性ニューロン

LHA 内のニューロンの約 1/4 は、ニューロン周囲のブドウ糖濃度が 2 mM 上昇すると、その活動が抑制されるブドウ糖感受性ニューロンである。このことは満腹中枢内のブドウ糖受容ニューロンとは全く逆の機能である。ブドウ糖による抑制作用は、次のようである。過剰のブドウ糖が細胞内に取り込まれて代謝される → その過程で ATP が産生される → ATP が膜にある Na-K ATPase に利用される → 余分に細胞内 Na イオンが追出される → Na ポンプの活性化 → カチオンが出るため細胞内はよりマイナス、つまりニューロン膜電位は過分極になる → 膜の電気的抵抗変化なし → ニューロン活動が抑制。したがって Na-K ATPase の活性を抑制するウアバイン (強心配糖体) をあらかじめニューロンに作用させておいてブドウ糖を投与すると、ニューロンに対するブドウ糖の抑制効果は発現しない。脳内のどのニューロンもブドウ糖を代謝しているが、ブドウ糖に対し無反応

である。LHA のブドウ糖感受性ニューロンはその意味で、細胞内のエネルギー貯蔵に余有なくフル回転している細胞であろう。

4. 摂食調節に関与する内在性物質

VMH と LHA にそれぞれ存在するブドウ糖受容およびブドウ糖感受性ニューロンが満腹時や空腹時に血中に増減するホルモンや血中代謝産物に反応して、ニューロン活動を変化させる。これが摂食の停止や誘起の引き金となっている。この種のニューロンを化学ニューロンと総称すると、これは血中の一種類の化学物質に応ずるのではなく複数のものに反応して活動を変化させるのである。この変化が化学情報として VMH および LHA が直接接続している前頭前野にある連合野に送られて、ここではじめて動物の行動発現となるわけである。この意味で両種のニューロンは血液化学モニターシステムを構成する要素である。

動物が餌を摂って満腹し、また空腹になって餌をとる一連の期間、経時的に採血して血中物質の変動を定量したものを図 1 に示している。これはラットからのデータであるが摂食開始後 10 分で一応満腹して停止している。これら物質はすべて摂食を調節している。摂食停止時血糖値は約 8 mM と増加しているから満腹の一要因になる。しかし脳で消費されるエネルギー源は正常ではブドウ糖だけであり、空腹時といっても決して低血糖にはならないから LHA のブドウ糖感受性ニューロンの活動を高めるには別の物質を考えなければならない。

4.1. グルカゴン これは摂食中に増加し、摂食停止時にピークになっていて満腹物質の可能性があり事実そうである。グルカゴンは、多連微小電極法でニューロンに投与するとブドウ糖感受性ニューロンだけに抑制的に作用する。その濃度は約 1.7×10^{-13} mol である。ブドウ糖作用の場合と同じくニューロンに過分極を引き起こすが、ウアバインをこのニューロンにあらかじめ投与しながらグルカゴンを投与すると、この抑制作用はブロックされる。したがってグルカゴンの作用機序はブドウ糖と同じく、Na-ポンプの活性化である。グルカゴンはアデニル酸シクラーゼを活性化してサイクリック AMP を増加させるがこれが Na-K ATPase 活性を高進させるのである。グルカゴンはブドウ糖受容ニューロンも抑制するがその濃度は LHA の場合の 2.5 倍である。脳の皮質などのニューロンにはグルカゴンは無効果である。

グルカゴンを第 3 脳室に注入すると 5 ng の微量で摂食を抑制する。ラットの脳質内の脳脊髄液量は 300 μ l なので投与量は約 15 ng/ml である。脳室内から脳実質

Fig. 1 Variation of rat plasma metabolites and hormones in time relative to a meal. At the very beginning of meal free fatty acid (FFA) decreases rapidly while insulin (IRI) and glucagon (IRG) rise fairly rapidly. Glucose level rises gradually. A short time later, as glucose continues to rise, insulin drops sharply and transiently. Glucagon returns gradually to its baseline level. Insulin again rises and its level then continues to run parallel to the glucose level, while FFA and glucagon remain at their intermeal levels. Calcitonin (IRCT) also increases after meal. Abscissa: 60 min.

への移行は注入後20分で約1%であるから150 pg/mlがLHAのブドウ糖感受性ニューロンに作用したことになり、血中濃度に比較できる生理的濃度である。

グルカゴンはすべて膵臓のランゲルハンス島にあるA細胞から分泌され、上記に使用したのも膵グルカゴンである。ところが視床下部に存在するものは膵グルカゴン(抗体OAL-123で検出できる)を含むそれよりずっと大きなグリセンチンである(抗体GA-10, 11-15のN端に特異的; 抗体R-4804, 49-69のC端に特異的。この2抗体で検出できる)。VMHとLHAにはR-4804で測定するとそれぞれ40 ng/mg 蛋白と4 ng/mg 蛋白存在している。24時間摂食でVMHでの量はわずか18%増加するにすぎ

ないがLHAで3倍と増加している。グリセンチンがLHAニューロンにグルカゴンと同様に作用するかどうか実験すべきであるが、まだ日本では合成されていないので入手できない状態である。

4.2. カルチトニン グルカゴンと同様摂食によって血中に2倍以上に増加する。これは摂食によって血中

Fig. 2 Inhibitory effect of calcitonin (CT) on rat LHA glucose-sensitive neuron. Brain slice *in vitro* experiment. Intracellular recording. CT is applied into bathing solution. Continuous pen record of hyperpolarizing effect by CT (2×10^{-7} M). Downward deflections, membrane response to hyperpolarizing current pulse (125 ms, 0.16 nA). Deflections indicate changes in membrane resistance. Hyperpolarization of neuron membrane by 7 mV after application of CT and increase in membrane resistance. Original resting membrane potential, -62 mV. Dotted line, original membrane potential (Shimizu & Oomura, *Brain Res.*, 1986 in press).

に増加した Ca イオンを骨に沈着させるために甲状腺から分泌される。カルチトニンも視床下部に存在しているが VMH には分布していない。カルチトニンを多連微小電極法で投与すると LHA のブドウ糖感受性ニューロン

だけに作用して活動を抑制する。この抑制はニューロンの膜電位を過分極にすることによるが、これは膜の Na チャネルや Ca チャネルが閉じたためである (図 2)。すなわち普段細胞内に流入していたカチオンが入りにくくな

Fig. 3 Inhibitory effect of calcitonin (CT) on rat lateral hypothalamic glucose-sensitive neuron. Electrophoretic application of CT. Upper most: Extracellular recording. Dose-dependent inhibition by CT. Ordinate, discharge rate of single neuron. Bars above traces, periods of application of indicated substances at current specified by arabic numeral (nA). Upper: Blockade of inhibitory response to CT by nicotinic acid. Continuous record from upper to lower. During electrophoretic application of a low dose of nicotinic acid (-20 nA), inhibitory action of CT is attenuated. High dose of nicotinic acid (-70 nA) blocks response completely (middle trace). Partial recovery in lower trace. Na^+ had no effect, indicating no current or osmotic effects. Lower: Augmentation of CT response by phosphodiesterase inhibitors. Simultaneous application of 3-isobutyl-1-methylxanthine (IBMX) or papaverine through another pipettes. Threshold application of CT (40 nA) decreases firing rate slightly; marked and prolonged inhibition of discharge rate produced by IBMX (30 nA, dotted line). Lowest: Different neuron. Appearance of CT response (20 nA) by simultaneous application of papaverine (20 nA) (Shimizu & Oomura, *Brain Res.*, 1986 in press).

るため細胞内はより負になるのである。このチャンネルの閉じることも、カルチニンによる膜のアデニール酸シクラーゼの活性→細胞内サイクリック AMP の増加→蛋白キナーゼ A の活性化→Na あるいは Ca チャンネル蛋白のリン酸化によるチャンネル閉塞というものである。それは (1) アデニール酸シクラーゼの活性を抑えるニコチン酸をあらかじめブドウ糖感受性ニューロンに投与しながらカルチニンを投与してもこの抑制が起こらない (図 3A)。(2) サイクリック AMP の分解をブロックするイソブチルメチルキサンチンやパパペリンをあらかじめ投与しながらカルチニンを投与するとこの抑制効果が増強してくる (図 3B), この 2 点からである。実際に第 3 脳室内に 30 μ g 注入すると摂食抑制が起こるがこの濃度は 4.1. で述べたように計算すると LHA へは約 1 ng/ml となる。ラットの場合カルチニン量はデータによって大きく変化している (図 1 では 200 pg/ml)。あるデータではオスで血中に 7 μ g/ml, メスで 34 μ g/ml である。

4.3. 他のペプチド 脳内にあるニューロペプチド Y, パンクレアチックポリペプチドなどは脳室内や視床下部室傍核に投与すると摂食高進をきたすことがわかっているが、どこに作用するのか、どのような作用機序によるかなど全然不明である。

5. 有機酸

図 1 に示すように摂食によって空腹時高濃度であった遊離脂肪酸 (FFA) は低下する。これは摂食によって血中に増加したブドウ糖とインスリンによって、脂肪細胞に FFA を取り込んでの脂肪合成が促進されたためである。したがって FFA が空腹物質である可能性が考えられる。FFA を抽出して多連微小電極法で投与するとブドウ糖受容ニューロンを抑制し、ブドウ糖感受性ニューロンを促進する。FFA の一成分であるパルミチン酸やオレイン酸でも同様である。

血中には FFA 以外にも同様の C 鎖の物質が空腹時に存在する可能性があるので新しい有機酸を探索する目的で次の実験を行った。

5.1. 新しい摂食調節有機酸 ラットを絶食させて、12 時間おきに採取し GC/MS で検討してみた。これには当時久留米大学医学部ガスマスセンターの松本 勇助教授および久原とみ子講師にお願いした。FFA, ケトン体 (3-hydroxybutyric acid, acetoacetate など) など多くの物質が検出できたが、その内で新しく、しかも短 C 鎖で化学構造が簡単で比較的容易に合成できそうな物質を 3 種選出しその生理作用を調べてみた。3,4-dihydroxy-

butanoic acid (2-deoxytetronic acid, 2-DTA), 2,4-dihydroxybutanoic acid (3-deoxytetronic acid, 3-DTA) および 2,4,5-trihydroxypentanoic acid (3-deoxypentonic acid, 3-DPA) である²⁾。2-DTA は不斉炭素は 1 個, また 3-DPA は 2 個ある。九大理学部奥門信久助教授は 2-DTA の S, R 型 2 種と, 3-DPA の 2S, 4S; 2S, 4R; 2R4S; 2R4R の 4 種を合成した。また九大薬学部の酒井 浄教授は 2-DTA の S 型を合成した。結局は化学構造に示すように 2-DTA では S 型, 3-DPA では 2S, 4S 型だけが有効である。またこれらは血中ではラクトン環として存在し, 3-DPA は 2S, 4S 型で存在している。血中濃度も約 0.1 mM であり, FFA の約 0.3 mM 濃度に近い。絶食によって最初 3-DPA が増加し 36 時間でピークになるがついで 2-DTA が増加してくる。

5.1.1. ラット摂食に対する効果 これら物質を 1.2~2.5 μ mol 第 3 脳質内に注入すると、それぞれ効果が出てくる。ラットは夜間消灯後餌を 1 日量の大部分摂食し、昼間はときどきわずかししか食べない。図 4 左に示すように 2-DTA を消灯直後に注入すると、夜間の摂食量は約 1/2 に低下する。ラットの歩行量はそう低下しないし、5.1.2. で述べるように VMH と LHA のニューロンにしか作用しないから、摂食量の低下は大脳皮質などに対する一般的な抑制作用ではない。この摂食抑制効果は 72 時間絶食ラットにも有効で相当な効力である。図 4 右に示すように、3-DPA は昼間に注入すると 10 分後に摂食を誘起し、ラットの 1 回量を摂取する。脳室内への有効濃度は 4.1. に述べたように計算すると 4~8 mM → 脳実質へは 40~80 μ M となって、血中濃度に近く生理的である。3-DPA とほとんど同様の摂食誘起作用を 3-DTA がもっている。

5.1.2. VMH および LHA ニューロンに対する作用^{2,3)} 多連微小電極法で 2-DTA と 3-DPA をニューロンに作用させてみると、両者とも VMH のブドウ糖受容ニューロンと LHA のブドウ糖感受性ニューロンにだけ有効である。すなわち 2-DTA はブドウ糖受容ニューロンの活動を上昇し、ブドウ糖感受性ニューロン活動を抑制する。この抑制効果は、あらかじめウアバインを投与しながら 2-DTA を作用させるとブロックされる。ブドウ糖受容

Fig. 4 Effects of intra-third cerebral ventricular (icv) injection of satiety and hunger substances on 24-hour feeding pattern. A : 2-deoxytetriconic acid (2-DTA). Top panel, base-line control. Middle panel, icv injection of 2-DTA at open triangle head (1700 h). Bottom panel, posttest control. Three successive days. Each upper trace, locomotor activity and number of crossings per hour of 9 points on rat cage floor. Middle trace (upward deflection), number of pellets eaten. Lower trace (downward deflection), number of water droplets drunk. Shaded area, dark phase. Total numbers (nos.) for 24 hours are indicated at right of each trace. B : 3-deoxypentonic acid (3-DPA). Injection (2.5 μ mol, at open triangle head) at 1400 h. Note that 3-DPA elicits and maintains a high level of food intake for several hours.

ニューロンは2-DTAで脱分極し(膜の電氣的抵抗増大)で活動が上昇する。すなわちK-チャンネルの閉塞である。2-DTAはブドウ糖感受性ニューロンに対して膜の過分極を引き起こし(膜の電氣的抵抗、不変)ニューロン活動は低下する。すなわち膜のNa-K ATPaseの活性を高めたことになる。これらの両ニューロンに対する2-DTAの作用はブドウ糖のそれと完全に同じである。

3-DPAはブドウ糖受容ニューロンを抑制し、ブドウ糖感受性ニューロン活動を上昇させる。前者の抑制作用は過分極によるもので膜の電氣的抵抗は低下している。これはKチャンネルがより多く開いたためである。3-DPAのブドウ糖感受性ニューロンに対しては活動増大である。この増大機序はまだ解析できていない。

5.1.3. 末梢投与作用 以上のことから2-DTAと3-DPAはそれぞれ満腹および空腹物質と呼ぶことができる。2-DTAはラット頸動脈から注入すると、2,500 μ molという第3脳室内投与の1,000倍の大量ではじめて摂食抑制効果を発揮する。これは2-DTAが毛細血管

壁に付着したりして、有効濃度がVMHやLHAに到達しないことを示している。3-DPAは100倍の250 μ molを腹腔内投与や静脈内注射で充分摂食を誘起し、また量-作用的に摂食量を増加させる。2-DTAや3-DPAは正常血中では β -アルブミンや他のリポプロテインなどと結合した状態で運搬されているのであろう。血液から抽出段階でこれらがはずれるものと考えられる。3-DPAの脳への到達は恐らくC数が増えて脂肪溶解性が増加したためであろう。

5.1.3.1. リポゾーム法 1,200 μ mol~2,500 μ mol 2-DTAをリポゾームにつつま込んだものを消灯時腹腔内に注入すると対照に比し3時間で摂食量は約1/2に減少する(図5)。リポゾーム法はレシチン:コレステロール:スルハチド=4:4:2の比で混合してクロロホルムに溶解し、クロロホルムを蒸発させた後2-DTAを入れて超音波でかくはんする。2-DTAの8%がリポゾームにつつまこまれ、その2-DTAの1%が脳に達するといわれている。これから計算すると、約1 μ mol~2 μ mol

Fig. 5 Effect of 2-DTA. Upper left: Consecutive 3 hour cumulative food consumption during the 12 hour dark period for to administration of phosphate buffer solution (PBS, open circles) and $2.5 \mu\text{mol}$ 2-DTA (closed circles) into the rat third cerebroventricle. Note that 2-DTA decreases food intake throughout the 12 hour dark period. Upper right: No effect of intraperitoneal injection of 2.5 mmol 2-DTA. Lower: Dose-related feeding suppression induced by encapsulated 2-DTA with liposomes. Intraperitoneal injection of 2.5 mmol (left) and 1.25 mmol (right) 2-DTA liposomes shows suppressive effect on feeding. PBS liposomes (open circles), no effect.

が脳での有効量になる⁴⁾。

5.1.3.2 化学誘導体 2-DTA の形をかえて脳に到達させるため 2-buten-4-olide を合成し、腹腔内や

脳室内に投与してみた。図 6 に示すように 50 mg/kg および 100 mg/kg と投与量を増加すると、24 時間摂食量が 10% と 43% それぞれ減少し翌日には回復している。第 3 脳室投与では $1/100 \sim 1/200$ で充分である。

5.1.4 起原と代謝経路 2-DTA および 3-DPA の起原や代謝経路については、まだ不明の点が多い。ヒトに S 型 2-DTA を投与するとそれ以上の 2-DTA が尿中に

Fig. 6 Suppressive effect of 2-DTA derivative on food intake. Comparison of amount of food taken for 24 hours. Intraperitoneal injection of 2-buten-4-olide at 2 hours before dark (2000 h).

現われること、含水炭素を多く与えると尿中に多く現われることなどから、何らかの代謝物である。グルタミン酸の代謝産物の一つである 4-hydroxybutyrate が β -酸化の過程で中間産物の 2-DTA が出てくる可能性がある。それは 4-hydroxybutyrate と 2-DTA の中間物を名大医学部の丹羽らが GC/MS で見出したからである。

3-DPA に関しては ^{13}C -ブドウ糖および D_3 -醋酸から由来の可能性があるが、今後決定しなければならない。

2-DTA および 3-DPA が脳内でも産生されて作用しているのか、VMH や LHA にはどの程度の密度で結合するのか、ニューロンに取り込まれて代謝されるのかなど今後明らかにすべき点も多い。

5.1.5. ケトン体 3-hydroxybutyric acid (3-HBA) は FFA とともに絶食時にはブドウ糖の代りにニューロンでエネルギー源として消費される。糖尿病の患者で含水炭素の代謝の低下から血中にケトン体が増加すると強い食欲不振が起こってくる。3-HBA を $1.2 \sim 2.5 \mu\text{mol}$ 第3脳室内に昼間投与すると、約10分後に1回量の摂食をした後、夜間の摂食量が1/2以下に低下してしまう。歩行量は夜間わずかに低下するが、これは脳の一般的抑

制のためではない。それは 3-HBA も VMH と LHA のニューロンにしか作用しないからである。多連微小電極法で作用させると VMH のブドウ糖ニューロンにだけ 3-HBA は効果があり活動上昇である。この上昇はブドウ糖の場合と同じく脱分極で Kチャンネルの閉塞である。LHA ではブドウ糖感受性ニューロンにだけ 3-HBA は作用しこれも活動上昇である。この作用機構はまだ明らかにしていない。

摂食行動では一時的な摂食誘起とその後の強い抑制であるが、長期にわたって LHA の単一ニューロン活動を記録してみると、前者の誘起とはうまく一致して活動上昇が起こっている。そしてその後の摂食抑制に相当してのニューロン活動の抑制が見られない。ブドウ糖受容ニューロンの 3-HBA に対する反応のようにおそらく VMH の活動上昇が強く作用するために摂食抑制がくると考えられるが、より詳細な実験を必要とする。

3-HBA も腹腔内投与や静脈内注射では無効である。やはり脂溶性を増加するため形をかえ下記のように 3-n-butyryloxybutyric acid とすると有効になる。

5.1.6. 類似有機酸 2-DTA, 3-DTA および 3-DPA をラクトン環を開いてみると次のようである。

3-DPA

2-DTA の満腹物質の作用と、3-DTA と 3-DPA の空腹物質としての作用の差異は 2 番目と 3 番目の C に OH があるかないかである。3-HBA の満腹物質として

3-HBA

butanediol

の効果も 2 番目の OH の欠如である。宇宙食の防腐剤として butanediol が用いられていた。宇宙旅行時の食欲不振の原因の一つは無重力による LHA ニューロン活動の変化であるが、他は butanediol の血糖値を変化させることと摂食抑制作用⁵⁾でこれも 2 番目の OH を欠いている。合成した 2-DPA も摂食抑制作用をもっている。

2-DPA

3-deoxyhexanic acid

3-deoxyhexanic acid の効果はまだ未定である。

6. 未来への希望

末梢臓器や脳内のペプチド、ホルモン、代謝産物、さ

らに、短炭鎖の有機酸など内在性の体液性成分が、満腹中枢のブドウ糖受容ニューロンと摂食中枢のブドウ糖感受性ニューロンという 2 群に作用して、満腹感や空腹感を形成するもをつくっている。これら 2 群のニューロンはこのようにマルチチャンネルの情報処理能力をもって血液化学情報分析の役割をおっている。これらを作動させる化学情報はまだまだ発掘できるはずである。これら一連の実験で痛切に感じたことは、神経生理学、生化学、有機化学、薬学などの密接な連携である。日本の学問とその応用の発展が我が国の将来を左右することを考えると、学際的な協力研究が非常に大切であることを痛感する。

(昭和 60 年 9 月 25 日受理)

文 献

- 1) M. J. Shuster, J. S. Camardo, S. A. Siegelbaum, E. R. Kandel, *Nature*, **313**, 392 (1985)
- 2) N. Shimizu, Y. Oomura, T. Sakata, *Am. J. Physiol.*, **246**, 542 (1984)
- 3) K. P. Puthuraya, Y. Oomura, N. Shimizu, *Brain Res.*, **332**, 165 (1985)
- 4) Y. Nagai, T. Osanai, T. Sakata, K. Arase, Y. Oomura, *Medical Application of Liposome* (K. Yagi, ed.) Jap. Sci. Soc. Press, Tokyo (1985) in press.
- 5) R. G. Carpenter, S. P. Grossman, *Physiol. Behav.*, **30**, 57 (1983)

本 誌 広 告 料 金

表紙 2	1 頁	60,000 円	後付 1 頁	42,000 円
表紙 3	1 頁	50,000 円	" 1/2 頁	22,000 円
表紙 4	1 頁 (2 色)	80,000 円	綴込 (1 枚)	80,000 円現物持込
英文目次下	1/2 頁	25,000 円		

詳細は下記一手取り扱い社へご照会下さい。

(株) 共 栄 通 信 社

本 社 104 東京都中央区銀座 8-2-1 (新田ビル) Tel. 03-572-3381 (代)
大阪支社 530 大阪府北区西天満 3-6-8 (笹屋ビル) Tel. 06-362-6515 (代)